



TITLE:

ビタミンD2散の安定化に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

高橋, 哲也

CITATION:

高橋, 哲也. ビタミンD2散の安定化に関する研究. 京都大学, 1969, 薬学博士

ISSUE DATE:

1969-05-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213168>

RIGHT:

氏 名	高 橋 哲 也
	たか はし てつ や
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 70 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	ビ タ ミ ン D_2 散の安定化に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 岡田寿太郎

論 文 内 容 の 要 旨

ビタミン D_2 (以下 D_2 と略) を含む複合ビタミン剤や D_2 -カルシウム剤などは、一般に散剤、顆粒剤、錠剤等の剤形で用いられる場合が多いが、 D_2 は変化しやすい化合物であるから、このような製剤における安定性にはかなりの問題があるものと思われる。しかし D_2 は構造類似のその分解生成物、あるいはビタミン A などと共存する場合、 D_2 を精度よく分離定量することがむずかしいため、製剤中の D_2 の安定性に関する研究は従来ほとんど行なわれていない。

著者は製剤中 D_2 の定量法を考案し、市販の総合ビタミン剤類の D_2 安定度をしらべ、かなりの含量低下を示すもののあることを知ったので、製剤学的な立場から粉末性製剤における D_2 の安定性におよぼす要因を明らかにし、さらにその安定化をはかることを目的として本研究を行なった。 D_2 を散剤とする場合、希釈に用いる賦形剤の種類によって D_2 の安定度にはかなりの差があり、リン酸水素カルシウムやタルクなどで希釈すると D_2 の分解はきわめて速く、その際酸化分解のほかは isocalciferol や isotachysterol などへの異性化が、かなりの度合で生起していることがわかった。著者はこの異性化現象が、固体表面の酸触媒作用に起因するものと考え、まず D_2 およびその異性体類の分離定量化を確立して、配合薬剤の表面酸性と D_2 の異性化の関係を定量的にしらべ、固体表面の酸強度および酸量と異性化速度との関連、異性化速度におよぼす温度、湿度等諸要因の影響を知るとともに、異性化の経路、機構を明らかにし、また安定剤による異性化の防止についても検討した。

〔I〕 賦形剤の表面酸性と D_2 の異性化

一般に粉末製剤のような不均一系においては、薬品の安定性におよぼす要因が多いので、分解反応の動力学的な取り扱いがむずかしい。

著者は固体の表面酸による D_2 異性化反応の動力学的な解析を容易にするため、まず嫌気的条件下において、適当な濃度の D_2 ヘキサン溶液に賦形剤を懸濁し、これらとの接触による D_2 の異性化をしらべた。

その結果このような溶液中における D_2 の変化は、おもに isotachysterol への異性化であり、異性化

一般に表面酸強度が pK_a 4よりも強い賦形剤に D_2 を配合した場合の、主要な分解反応である D_2 の異性化についてくわしくしらべた。なお D_2 (I) は BF_3 , $SbCl_3$, 塩化アセチルなどにより isocalciferol (III) を経て isotachysterol (IV) へ、またヨウ素により 5.6—trans—calciferol (VI) に異性化されることは従来知られている。

著者は D_2 —リン酸水素カルシウム散などについて分解物をしらべた結果、IIIやIVのほかににかなり多量の不明物質が生成していることを認めた。この物質の構造は、主としてその物理化学的な性状により、IIIのシス異性体に相当する 9.10—secoergostatetraene—(1:10, 5:6, 7:8, 22:23)—3 α —ol と推定した。以下この新異性体を 5.6—cis—isocalciferol (II) と名づける。

つぎに D_2 の異性化経路を知るため、各種の D_2 異性体をリン酸水素カルシウム (pK_a 3.3~4.0) に配合し、それぞれの異性化について調べると図に示すようになり、 D_2 はIIを経たのち終局的にはIVに変化することが明らかになった。異性化の速さは $V \rightarrow I > VI \rightarrow III > VII \rightarrow III \gg I \rightarrow II > II \rightarrow III > III \rightarrow IV$ である。

なおVIやVIIは変化しやすく、乳糖 (pK_a 4.0~4.8), デンプン (pK_a 4.8~6.8) などのように表面酸性の弱い賦形剤との接触によっても異性化がおこるが、以上のような変化は主として固体表面の Brönsted 型酸が関与し、プロトンの着脱によって二重結合の移動やシーストランス立体異性化などの触媒反応が進行するものと推定された。

〔III〕 D_2 の異性化におよぼすビタミン類などの影響

D_2 は複合ビタミン剤中の一成分として、しばしば他のビタミン類と配合されるが、これらビタミン類のなかには酸性のものが多く、 D_2 の異性化を促すことが予想された。

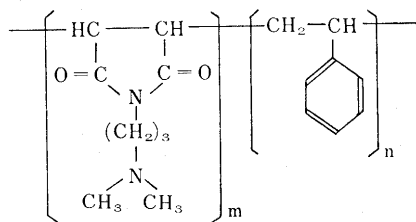
著者は D_2 を各種のビタミンで希釈した散剤について、表面酸性と D_2 の異性化の関係をしらべた。その結果アスコルビン酸、葉酸、塩酸チアミン、塩酸ピリドキシンなどの粉末は、水分を含まない状態においても、それぞれある程度の表面酸性を示し、合成ケイ酸アルミニウムやタルクなどの固体酸と同じように、 D_2 の異性化を著しく促進する場合のあることを知った。

またクエン酸、リン酸などは油脂やビタミンA、 D_2 などの酸化防止に、抗酸化剤とともにその synergist として用いられるものであるが、散剤において D_2 はこれらの酸との接触により、5.6—cis—isocalciferol を経て isotachysterol へと異性化することがわかった。

〔IV〕 D_2 異性化の防止

一般にシリカーアルミナのような固体酸に NaOH, キノリンなどの塩基、あるいはポリオキシエチレン化合物を添加して表面酸性を低下すると、触媒作用が減少するといわれている。

著者はポリエチレングリコール (PEG) やエタノールアミン類の添加による D_2 異性化の防止効果をしらべ、水溶性ビタミンを含む複合ビタミン剤などにはPEGが異性化防止に適切であることを認めた。アミン類は一般に効果が強いが、通常その塩基性や不安定性のため実用上問題があるので、アミン性高分子化合物についていろいろ検討した結果、マレイミド誘導体の共重合体、たとえば styrene—N—(3—dimethylaminopropyl) maleimide copolymer (SMI) の添



加が異性化防止にきわめて効果的であることがわかった。

D₂-タルク散 (1g中D₂5mg, 抗酸化剤 BHA1mgを含む) では, 37° で5日後に90%のD₂が異性化した, この散剤に1%の PEG または SMI を添加すると, 30日後においても D₂ の損失はそれぞれ20%または8%にとどまった。

以上著者は D₂ 製剤の安定性に関し, 精度の高い D₂ 定量法を確立して, 配合薬剤の固体酸としての性質と D₂ 異性化との関係をしらべ, 異性化の経路, 機構を解明するとともに, それらの異性化を防止する方法を明らかにした。

本研究は医薬品製剤の品質とその保存に関し寄与し得たものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

Calciferol (VD₂) は不安定な物質であるにかかわらず, その安定性に関する研究は従来ほとんど行なわれていない。殊に製剤中の安定性についての報告は見当たらない。

高橋は製剤中の VD₂ および異性体の定量法を確立し, 粉末製剤における VD₂ の安定性におよぼす要因を究明しその安定化をはかった。

VD₂を散剤にするとき賦形剤の種類により, 安定性にかなりの差があり, 通常知られている酸化分解の他に異性化が急速に進行することを認めた。これは主として表面酸性度の強い賦形剤である天然ケイ酸アルミニウム, リン酸水素カルシウム, タルク等を用いた際, VD₂ は Isocalciferol を経て Isotachysterol に変化するが, その中間物として VD₂ はまず5, 6- Cisocalciferol を生じ, それが更に Isocalciferol になることをつきとめ, この物質の単離に成功した。

VD₂の異性化に影響を及ぼすビタミン類として, アスコルビン酸 葉酸, 塩化チアミン, 塩酸ピリドキシン等について検討を加え, またビタミンAや VD₂ の酸化防止のため, 抗酸化剤として広く用いられているクエン酸, リン酸等について詳しく検討を加えた結果, 表面酸性度により著しく影響を受け, 速かに異性化が進行することを認めた。

この結果異性化の防止にはアミン類の効果が著しいが通例そのものの塩基性や不安定のため実用に供し難く, アミン性の高分子化合物であるスチレンマレイミド誘導体やポリエチレングコール等が有効であることを発見した。これらの物質は VD₂ のみならずビタミンAの安定化にも頗る有効である。

VD₂ 製剤の安定性に関し, 精度の高い定量法を確立し, 配合薬剤の性質と異性化の関係, 異性化の経路および機構を解明し, 安定剤による異性化防止の方法を明らかにしたもので, 薬剤学の進展に寄与するところが少なくない。

従って本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。